Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

CLEARANCE NIEDERMOLEKULARER PLASMAPROTEINE BEI DER HAEMODIALYSE MIT GROSSPORIGEN MEMBRANEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Norbert Gross

aus Bad Neustadt

1980

Würzburg, 6. Dezember 1979

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

CLEARANCE NIEDERMOLEKULARER PLASMAPROTEINE BEI DER HAEMODIALYSE MIT GROSSPORIGEN MEMBRANEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Norbert Gross

aus Bad Neustadt

Würzburg, 6. Dezember 1979

Referent:	Prof. Dr. med. A. Heidland
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. A. Kühn
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Februar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	4
Membranen	
Dialysator	
Untersuchungsmaterial	
Dialysat	
Analytik	8
1. untersuchte Parameter	
2. Bestimmungsmethoden	
3. Immunodiffusion	
4. Statistik	
Ergebnisse	12
Diskussion	20
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	29

Abkürzungen

Å	=	Ångström, Längeneinheit 1 Å ≙ 10^{-10} m
MG	=	Molekulargewicht (Einheit: Dalton)
STH	=	Somatotropes Hormon
PTH	=	Parathormon
ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
MSH	=	Melanozytenstimulierendes Hormon
HaN	=	Harnstoff-Stickstoff
Kreat.	=	Kreatinin
$ß_2$-MG	=	$Beta_2$-Mikroglobulin
RBP	=	Retinolbindendes Protein
Alb	=	Albumin
TF	=	Transferrin
IgG	=	Immunglobulin G
IgA	=	Immunglobulin A
C_3c bis C_5	=	Komponenten des Komplementsystems

Einleitung

Die Aufgaben der Nieren bestehen in der Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-/Basenhaushaltes, der Ausscheidung stickstoffhaltiger Endprodukte des Eiweißstoffwechsels und exogen zugeführter Fremdstoffe, sowie in einigen hormonalen Leistungen, wie der Bildung des aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol, der Bildung von Erythropoetin und Renin.
Daneben kommt den Nieren beim Abbau niedermolekularer Plasmaproteine, Peptide und Proteohormone (Insulin: MG 6 000, Vasopressin: MG 1 084, Glukagon: MG 3 485, ACTH: MG 4 600, STH: MG 21 500, PTH: MG 8 500) eine wichtige Funktion zu (8, 24, 34, 45, 58, 60, 62). Beim Nierengesunden werden die Peptide und Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht unter 60 000 Dalton in Abhängigkeit von ihrer Größe, ihrer elektrischen Ladung und sterischen Anordnung (4, 11) glomerulär filtriert. Diese Proteine werden sodann aus dem Primärharn nahezu quantitativ in die Zellen des proximalen Konvoluts aufgenommen und intrazellulär abgebaut (5, 6, 11, 60).
Der Endharn enthält normalerweise nur Spuren der glomerulär filtrierten Proteine.

Besteht dagegen eine tubuläre Nierenschädigung, so ist die Reabsorption in den Tubuli partiell blockiert, und eine ausgeprägte tubuläre Proteinurie tritt auf (3, 29, 30, 40, 45, 58, 60).
Bei eingeschränkter Nierenfunktion fällt die glomeruläre Filtration der niedermolekularen Plasmaproteine konsekutiv ab. Ihr Plasmaspiegel steigt in Abhängigkeit von der Abnahme der glomerulären Filtration an, sofern die Synthese dieser Proteine nicht kompensatorisch gedrosselt wird (29).
Die Anhäufung der pathologisch erhöhten Plasmaproteine im Stadium der Niereninsuffizienz hat möglicherweise Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Organismus und könnte unter Umständen zur urämischen Symptomatologie beitragen (29, 58, 60, 62).

Ist das Glomerulumfiltrat auf unter 50% der Norm erniedrigt, manifestiert sich in zunehmendem Ausmaß eine normochrome, normozytäre, hyporegeneratorische Anämie (27). Ihre Ursache ist nicht voll aufgeklärt. Diskutiert werden Erythropoetinmangel, eine toxische Proliferationshemmung des Knochenmarks sowie eine verstärkte Hämolyse (7, 32).

Folgesymptome der terminalen Niereninsuffizienz sind auch am Nervensystem zu beobachten: Es treten sowohl Störungen des zentralen Nervensystems (Lethargie, Schlaflosigkeit, Konvulsionen, Myoklonien), als auch periphere Neuropathien auf (strumpfartige Dys- und Hypästhesien, Areflexie, schlaffe Paresen) (11, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 44, 49, 50). Über Alterationen des autonomen Nervensystems liegen bisher nur wenige Untersuchungsergebnisse vor, obwohl sich Positionshypotonie, Impotenz und Hypohidrosis gehäuft manifestieren (35, 44).

Daneben treten im Stadium der Niereninsuffizienz verschiedene andere Komplikationen in Erscheinung: Myokardiopathie, Perikarditis, Knochenstoffwechselstörungen mit Hyperparathyreoidismus, Störungen der Blutzuckerregulation und der Fertilität (13, 19, 47).
Es ist denkbar, daß für die Persistenz dieser Symptome der Effekt der erhöhten Plasmaproteinkonzentrationen mitverantwortlich ist.

Die bisher praktizierte Dialysebehandlung brachte mit der Elimination kleinmolekularer toxischer Substanzen vielen terminal Niereninsuffizienten eine beträchtliche Lebensverlängerung. Nicht beeinflußt hingegen wurde die Ausscheidung der stark erhöhten Plasmaproteine, wie $ß_2$-Mikroglobulin, Lysozym, RBP, da die gängige Dialysiermembran, die Cuprophan PT 150, mit einer oberen Ausschlußgrenze von nur ca. 1500 Dalton Molekulargewicht arbeitet. Das heißt, die durch die bestehende Niereninsuffizienz erhöhten Plasmaproteinspiegel konnten nicht korrigiert werden (10, 14, 16, 17, 25, 26, 35, 38, 42, 46, 52, 55, 61, 63).

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene neue Membranen auf die Dialysierbarkeit dieser potentiell toxisch wirkenden Plasmaproteine getestet.

Methodik

Mit einem Kleinstdialysator wurden in-vitro-Versuche zur Dialysance-Bestimmung niedermolekularer Plasmaproteine vorgenommen.
Dabei wurden folgende Membranen geprüft:

Cuprophan 150 PT (Fa. Bemberg, Wuppertal):
regenerierte Cellulose (nach dem Kupfer-Ammoniak-Verfahren hergestellt). Auf Grund der Netzstruktur können definierte Porengrößen wie bei vollsynthetischen Membranen nicht angegeben werden.
Dicke der feuchten Membran: 23 µm

RP 6 (Fa. Rhône-Poulenc-Paris-France):
Copolymer aus Acrylonitril und Natriumsulfonat.
Porengröße durchschnittlich: 20 - 30 Å
Dicke der feuchten Membran: 30 µm

CA 20 000 (Batelle Institut):
Cellulose - 2,5 Acetat
Porengröße 50 Å
Dicke der feuchten Membran: 80 µm

UF 30 N (Fa. Hoechst, Frankfurt):
trägerfreies Celluloseacetat, asymmetrisch,
Angaben zur Struktur liegen nicht vor.
Wie auch bei den nachstehend aufgeführten Membranen ist die durchschnittliche Porengröße definiert durch das Rückhaltevermögen von Dextran 10 000:
Rückhalt: 42%
Dicke der feuchten Membran: 100 µm
mechanische Permeabilität: 5×10^{-4} cm/sec/bar

UF 30 H (Fa. Hoechst, Frankfurt):
weitgehend hydrolysiert, trägerfreies Celluloseacetat, asymmetrisch,

Angaben zur Struktur liegen nicht vor.
Rückhaltevermögen: 24%
Dicke der feuchten Membran: 100 µm
mechanische Permeabilität: 2×10^{-5} cm/sec/bar

FGM weichgemacht mit 100%-igem Glyzerin (Fa. Hoechst, Frankfurt):
Cellulose-Regenerat (modifiziertes Cellophan, homogen),
Angaben zur Struktur liegen nicht vor.
Rückhaltevermögen: 47%
Dicke der feuchten Membran: 100 µm
mechanische Permeabilität: $6{,}0 \times 10^{-5}$ cm/sec/bar

GN weichgemacht mit 20%-igem Glyzerin (Fa. Hoechst, Frankfurt):
Cellulose-Regenerat (modif. Cellophan, homogen),
Angaben zur Struktur liegen nicht vor.
Rückhaltevermögen: 53%
Dicke der feuchten Membran: 100 µm
mechanische Permeabilität: $2{,}4 \times 10^{-5}$ cm/sec/bar

NALM weichgemacht mit 100%-igem Glyzerin (Fa. Hoechst, Frankfurt):
Cellulose-Regenerat (modif. Cellophan, homogen),
Angaben zur Struktur liegen nicht vor.
Rückhaltevermögen: 41%
Dicke der feuchten Membran: 100 µm
mechanische Permeabilität: $5{,}4 \times 10^{-5}$ cm/sec/bar

Dialysator

Der Plattendialysator, der von J. Hoeltzenbein und F. S. Pedersen (Institut für künstliche Organe, Telgte/Münster) entwickelt und von Röckel et al. (48) modifiziert wurde, besteht aus zwei Plexiglasplatten, in die feine, in Zick-

zacklinien verlaufende Rillen eingraviert sind. die Platten werden - durch eine Dialysiermembran voneinander getrennt - aufeinander gelegt, von acht Schrauben zusammengehalten und mit silikoniertem Gummi abgedichtet.

15 Minuten vor Beginn jeder Dialyse wurde die jeweilige Dialysiermembran in Dialysat eingeweicht, so daß die Membran quellen und die aktive Oberflächenschicht bilden konnte.

Der Plattendialysator verfügt über ein Blutfüllvolumen von 1,5 ml und arbeitet mit einer effektiven Austauschfläche von 35 cm^2

Die folgende schematische Darstellung zeigt den Versuchsaufbau.

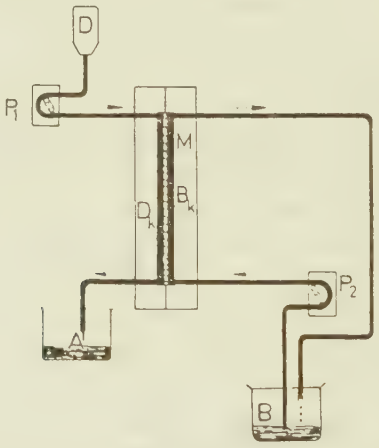

Abb. 1: schematische Darstellung des Plattendialysators
B = Blutpool, A = Auffangbehälter, D = Dialysat,
P_1 = Dialysepumpe, P_2 = Blutpumpe, D_k = Dialysatkammer,
B_k = Blutkammer, M = Dialysiermembran

Untersuchungsmaterial

Die nachstehenden Untersuchungen wurden mit Vollblut urämischer Patienten vorgenommen, deren Blut-Harnstoff-Stickstoff zwischen 70 und 120 mg/dl und deren Kreatinin zwischen 8 und 14 mg/dl betrug.
Der Blutpool betrug 25 ml für jeden Versuch. Das Vollblut wurde unmittelbar nach der Entnahme heparinisiert (Dosis: 1 I.U. Heparin pro 1 ml Blut).

Dialysatzusammensetzung

Na^+ 143 mval/l, K^+ 3,0 mval/l, Ca^{++} 3,5 mval/l, Cl^- 116 mval/l, Acetat: 35 mval/l, Mg^{++} 2,5 mval/l
Das Dialysat wurde nach Durchlaufen des Plattendialysators aufgefangen. Während des Dialysevorgangs sammelten sich ca. 300 bis 400 ml Dialysat an, die - wie weiter unten beschrieben - analysiert wurden. Eine unerwünscht hohe Ultrafiltration wurde durch Drucksteigerung bzw. durch Veränderung der Pumpenförderleistung verhindert.

Analytik

1. Untersuchte Parameter

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie durchlässig die verschiedenen Membrantypen gegenüber Harnstoff (MG 63), Kreatinin (MG 113) und gegenüber den folgenden Plasmaproteinen aus dem nieder- bzw. mittelmolekularen Bereich sind:

β_2-Mikroglobulin	MG 11 800
Retinol-bindendes Protein	MG 21 000
Albumin	MG 69 000
Transferrin	MG 90 000
C_3c	MG 135 000
Immunglobulin G (IgG)	MG 160 000
Immunglobulin A (IgA)	MG 160 000
C_5	MG 200 000

2. Bestimmungsmethoden

Bestimmung von Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin

Die Harnstoff-Stickstoff-Bestimmung wurde nach Marsh et al. (37) mit dem Technicon Auto-Analyzer vorgenommen, die Serum-Kreatinin-Bestimmung nach Jaffé ebenfalls im Auto-Analyzer.

Proteinbestimmung

Um die Proteine im Dialysat zu bestimmen, mußten in einem ersten Schritt die aufgefangenen Dialysatmengen eingeengt werden. Dies wurde durch Molekularfiltration in einem Gerät der Fa. Millipore GmbH, Neuisenburg, erreicht.
Dazu wurde das Dialysat nach und nach in eine Molekularfiltrationszelle (Ø 60 mm, Höhe 114 mm, Aufgußraum 80 ml) eingefüllt und mit Hilfe einer Pellicon Ultrafiltrationsmembran (Ø 47 mm, Membranfläche ca. 10,2 cm^2) konzentriert. Die Pellicon-Membranen sind im Prinzip Molekularsiebe. Ihre Nominal-Molekulargewichtsgrenze beträgt 1 000, d.h. nur

Moleküle unter einem Molekulargewicht von 1 000 Dalton passieren die Membran.
Um eine Konzentrationspolarisation innerhalb der Zelle zu vermeiden, wurde ein Magnetrührstab eingesetzt, der sich knapp oberhalb der Membran auf einem dünnen Teflonring drehte.
Während des Konzentrationsvorganges herrschte in der Zelle ein konstanter Druck von 1,5 kp/cm^2. Als Druckgas wurde Stickstoff verwendet.
Mit diesem Verfahren wurden die aufgefangenen Dialysatmengen auf schließlich 1 - 3 ml eingeengt. Das entspricht einer Konzentration auf das 130 - 400-fache.

Die quantitative Proteinbestimmung wurde mittels der radialen Einzel-Immunodiffusionstechnik nach Mancini et al. (36) durchgeführt. Für die Serumproben wurden M- bzw. Tri-Partigenplatten verwendet, für die Dialysatproben LC-Partigenplatten (für Proteine in niedrigen Konzentrationsbereichen).+

Nach dem gleichen Verfahren (36, 45) wurde $ß_2$-Mikroglobulin im Serum und Dialysat bestimmt. Dazu wurde mit Barbitalpuffer (pH 8,6) eine 1,1%-ige Agaroselösung + hergestellt. Nach Erhitzen auf 56°C wurden die korrespondierenden Antikörper (3,5 %) zugegeben.++ Anschließend wurde das noch flüssige Gemisch in einer Petrischale zu einer Schichtdicke von 2,8 mm aufgegossen und abgekühlt. Nach Verfestigung des Gels wurden Löcher ausgestochen (Stanzkanüle mit Ø 4,5 mm) und unverdünntes Serum (30 µm) mit einer Mikropipette eingebracht.

+ Behringwerke AG, Marburg
++ Fa. Medac GmbH, Hamburg

3. Prinzip der radialen Einzel-Immunodiffusion

(4, 36, 41, 56, 57) Eine unbekannte Antigenmenge wird in ein Loch einpipettiert, das in eine Gelschicht gestanzt wurde. Die Gelschicht ist gleichmäßig stark und enthält den entsprechenden Antikörper in gleichmäßiger Konzentration. Das Antigen diffundiert radial in die Gelschicht ein. Durch Antigen-Antikörper-Komplexbildung entsteht eine kreisförmige Präzipitatsfläche. Am Ende der Diffusion (Dauer: 8 - 72 h) ist die Fläche des Präzipitatringes der Antigenkonzentration direkt proportional. Nach der Gleichung

$$D^2 = k \times c_{AG} + d^2$$

erhält man eine Gerade, wenn man die Antigenkonzentration auf der Abszisse und das Quadrat des Präzipitatring-Durchmessers auf der Ordinate aufträgt.
Voraussetzung für die quantitative Antigenbestimmung ist ein definiertes Bezugssystem, die "Standard-Seren".
Die Quadrate der Präzipitat-Durchmesser von drei verschiedenen Konzentrationen eines Standards liegen auf einer Bezugsgeraden. Mit ihrer Hilfe kann man jede Probe quantitativ ermitteln. Die Standard-Seren wurden jeweils in verschiedener Verdünnung in die Löcher Nr. 1 - 3 der handelsüblichen Partigenplatten einpipettiert. Nach Erstellung der Eichkurve konnten dann die Antigenkonzentrationen in den restlichen Löchern Nr. 4 - 12 berechnet werden.

Die Clearances wurden nach folgender Formel ausgerechnet:

$$D_{Cl} = \frac{K_{in} - K_{ex}}{K_{ex}} \times d$$

wobei:

D_{Cl} = Clearance
K_{in} = Serumkonzentration vor dem Dialyseverfahren
K_{ex} = Serumkonzentration nach dem Dialyseverfahren
d = Flußrate

4. Statistik

Die Berechnung des Mittelwertes und der Streuung wurde folgendermaßen durchgeführt:

Arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$)

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Streuung (s)

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \sum x}{n - 1}}$$

Ergebnisse

Für die einzelnen Membranen wurden folgende Clearance-Werte für Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin und acht verschiedene Plasmaproteine ermittelt (alle Ergebnisse beziehen sich auf eine effektive Austauschfläche von 35 cm^2):

Cuprophan 150 PT

Die HaN-Clearance betrug 1,44 ml/min, die Kreatinin-Clearance 1,40 ml/min. Für Proteinfraktionen mit einem Molekulargewicht über 10 000 Dalton erwies sich diese Membran als undurchlässig.

RP 6

Die HaN-Clearance betrug 1,37 ml/min, die Kreatinin-Clearance 1,30 ml/min. Für $ß_2$-Mikroglobulin wurden 0,28 ml/min, für RBP 0,17 ml/min gemessen. Im Bereich über 60 000 Dalton wurden Clearances um 0,05 ml/sec erreicht. Eine Ausnahme bildet hier das Transferrin, dessen Clearance 0,18 ml/sec betrug (4).

CA 20 000

Die HaN-Clearance betrug 1,31 ml/min, die Kreatinin-Clearance 1,27 ml/min. Für $ß_2$-Mikroglobulin fanden wir nur noch 0,059 ml/min. Höhermolekulare Substanzen werden kaum noch durchgelassen.

UF 30 N

Die HaN-Clearance betrug 1,28 ml/min, die Kreatinin-Clearance 1,27 ml/min. Für Mikroglobulin mit 0,38 ml/min, für RBP mit 0,26 ml/min erwies sich diese Membran sogar als deutlich durchlässiger als die RP 6. Auch in den höhermolekularen Bereichen blieb sie erstaunlich durchlässig.

UF 30 H

Die HaN-Clearance betrug 1,28 ml/min, die Kreat.-Clearance 1,26 ml/min. Für $ß_2$-Mikroglobulin zeigt diese Membran mit 0,21 ml/min eine ähnliche Clearance wie die RP 6. Auch für RBP mit 0,13 ml/min und Albumin mit 0,16 ml/min weist sie noch gute Durchlässigkeit auf. Mit 0,14 ml/min für Transferrin und 0,098 ml/min für C_3c erscheint sie im Vergleich der Clearances nicht wesentlich schlechter als die UF 30 N. Im nachfolgend höheren Molekulargewichtsbereich ist sie jedoch kaum mehr permeabel.

FG M weichgemacht mit 100%-igem Glyzerin

Die HaN-Clearance betrug 1,42 ml/min, die Kreat.-Clearance 1,25 ml/min. Für höhermolekulare Substanzen erwies sich diese Membran als kaum mehr durchlässig.

GN weichgemacht mit 20%-igem Glyzerin

Die HaN-Clearance betrug 1,40 ml/min, die Kreat.-Clearance 1,26 ml/min. Als schwach permeirbar erwies sie sich für $ß_2$-Mikroglobulin mit 0,077 ml/min und für RBP mit 0,081 ml /min. Im höhermolekularen Bereich war sie undurchlässig.

NALM weichgemacht mit 100%-igem Glyzerin

Die HaN-Clearance betrug 1,37 ml/min, die Kreat.-Clearance 1,26 ml/min. Die Membran zeigte sich schwach durchlässig für $ß_2$-Mikroglobulin mit 0,094 ml/min und für RBP mit 0,084 ml/min. Höhermolekulare Substanzen wurden kaum durchgelassen.

Sub-stanz	Molek.-gewicht	Cuprophan 150 PT	RP 6	CA 20000	UF 30 N	UF 30 H	FG M 100% Glyz.	GN 20% Glyz.	NALM 100% Glyz.
HaN	63	1,44 ± 0,04	1,37 ± 0,09	1,31 ± 0,05	1,28 ± 0,11	1,28 ± 0,09	1,42 ± 0,34	1,40 ± 0,15	1,37 ± 0,07
Kreat.	113	1,40 ± 0,05	1,30 ± 0,06	1,27 ± 0,05	1,27 ± 0,05	1,26 ± 0,24	1,25 ± 0,09	1,26 ± 0,17	1,26 ± 0,21
β_2-MG	11800	-	0,28 ± 0,12	0,059± 0,1	0,38 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,025± 0,04	0,077± 0,04	0,094± 0,03
RBP	21000	-	0,17 ± 0,1	-	0,26 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,023± 0,02	0,081± 0,05	0,084± 0,05
Alb.	69000	-	0,051± 0,05	0,08 ± 0,08	0,22 ± 0,08	0,16 ± 0,05	0,058± 0,14	0,013± 0,08	0,043± 0,03
TF	90000	0,049± 0,12	0,18 ± 0,15	0,093± 0,1	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,09	0,083± 0,21	-	0,041± 0,04
C_3c	135000	-	-	0,027± 0,06	0,12 ± 0,07	0,098± 0,12	0,079± 0,17	-	0,022± 0,02
IgG	150000	-	0,047± 0,04	0,048± 0,04	0,14 ± 0,05	0,077± 0,03	0,095± 0,11	-	0,039± 0,03
IgA	160000	-	-	-	0,062± 0,12	0,036± 0,02	-	-	0,06 ± 0,08
C_5	200000	0,10 ± 0,15	0,055± 0,05	0,027±0,07	0,064± 0,18	-	-	-	0,05 ± 0,12
n		3	3	3	3	3	3	4	4

Tab. 1: Clearancewerte (arithmet. Mittelwert und Streuung) in ml/min/35 cm^2

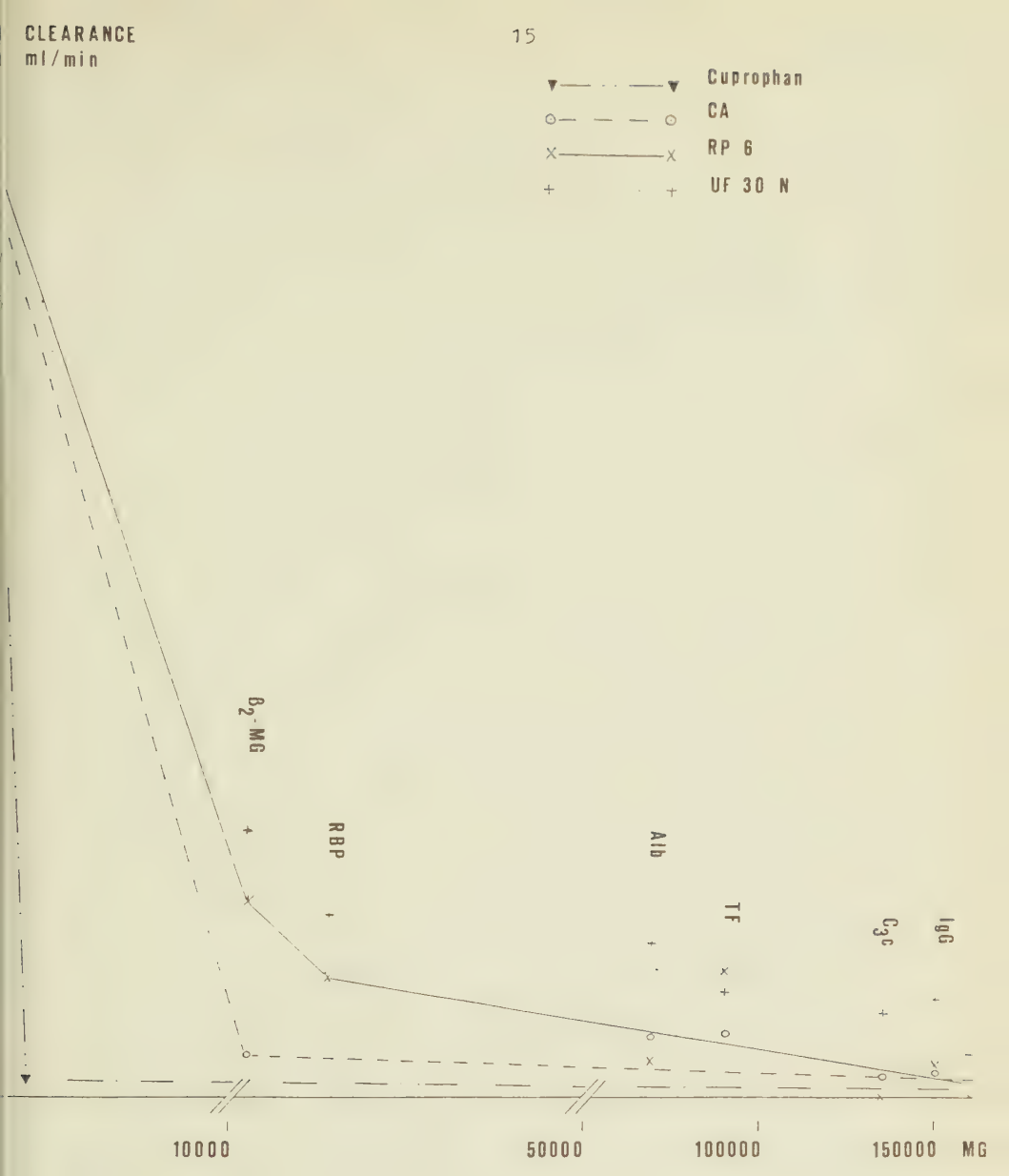

Abb. 2 a

b. 2 a, b, c: Darstellung der Clearancewerte von Harnstoff und
ht verschiedenen Plasmaproteinen aus dem nieder- und mittelmole-
laren Bereich für acht Membrantypen mit unterschiedlichen Poren-
rchmessern.

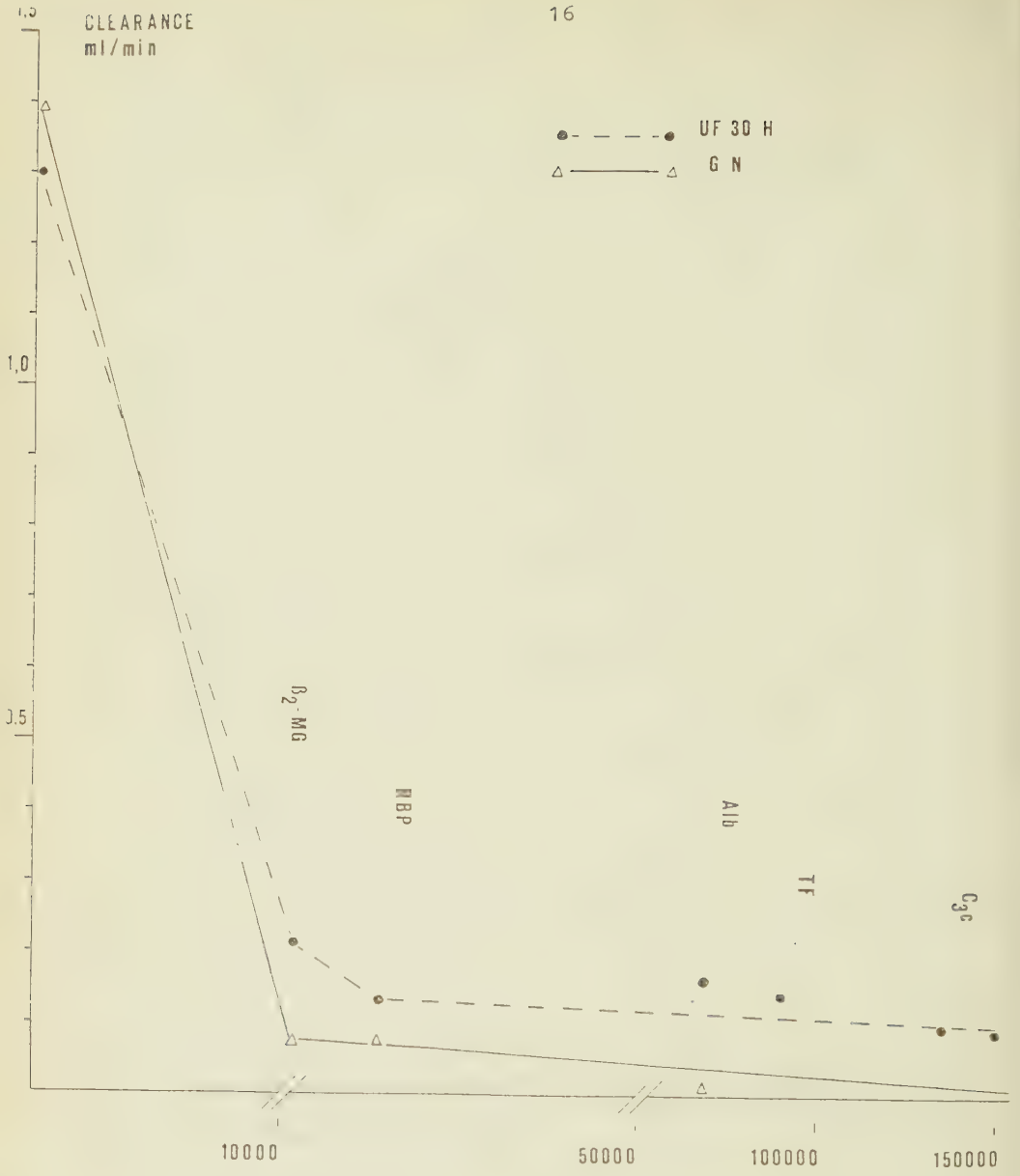
CLEARANCE
ml/min
UF 30 H
G N
1,0
0,5
β2 MG
RBP
Alb
TF
C3c
10000
50000
100000
150000

Abb. 2 b

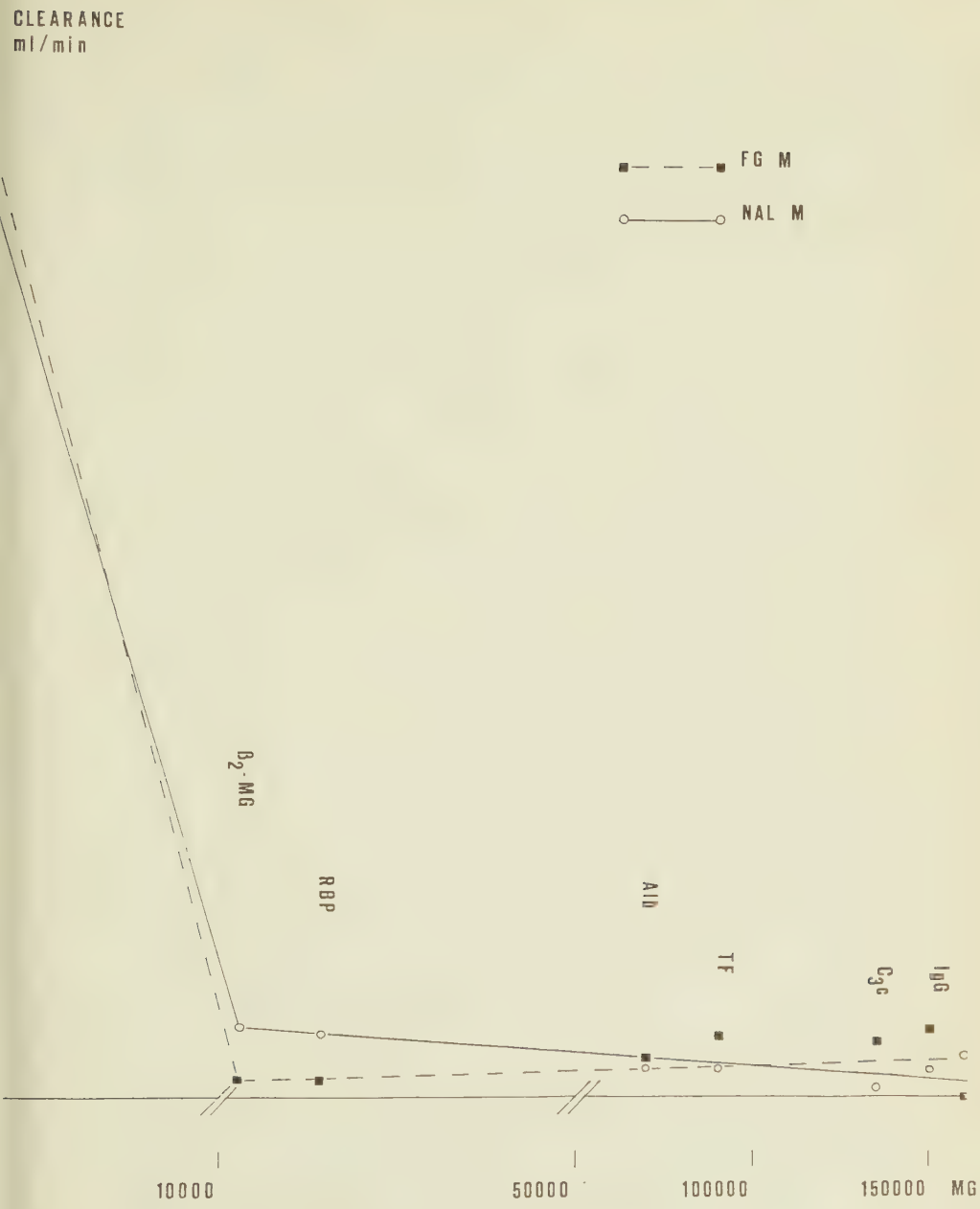
CLEARANCE
ml/min
FG M
NAL M
β2-MG
RBP
Alb
TF
C3c
IgG
10000
50000
100000
150000
MG

Abb. 2 c

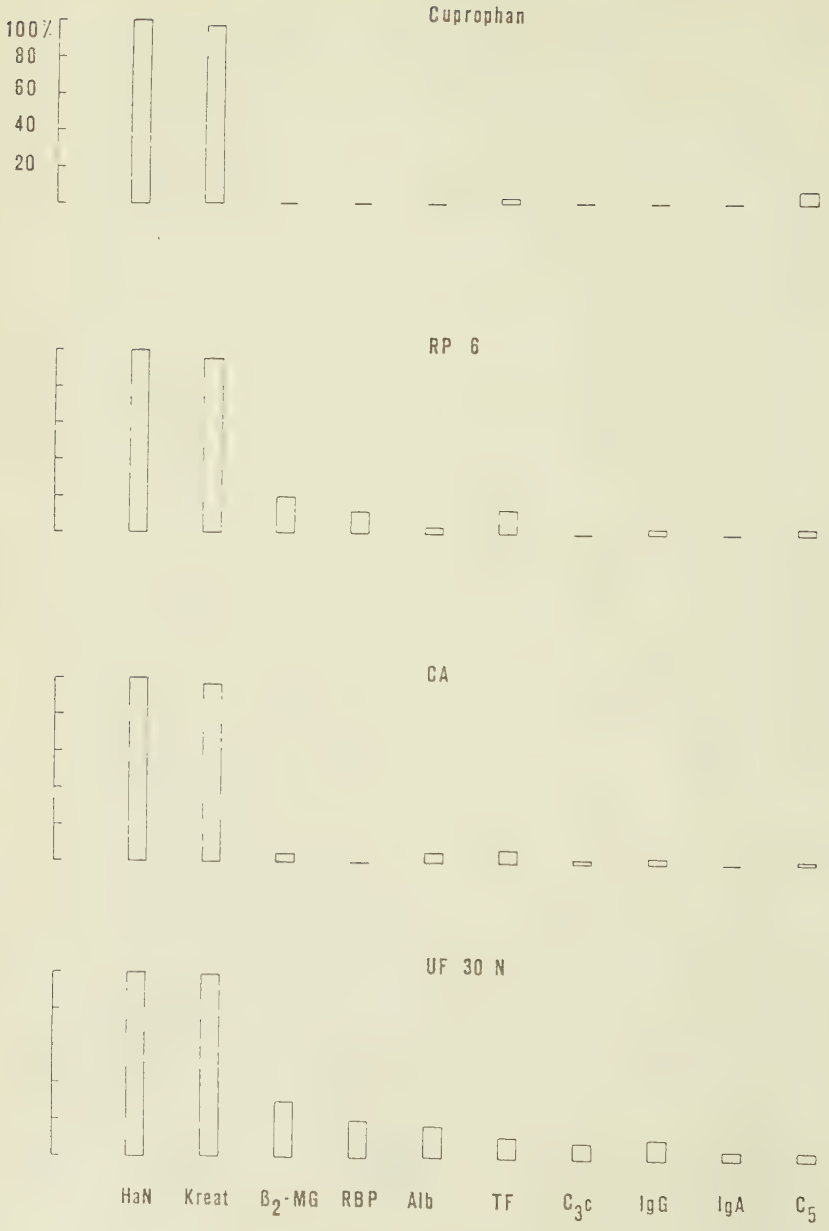
Cuprophan
100 %
80
60
40
20
RP 6
CA
UF 30 N
HaN
Kreat
ß2-MG
RBP
Alb
TF
C3c
IgG
IgA
C5

Abb. 3 a

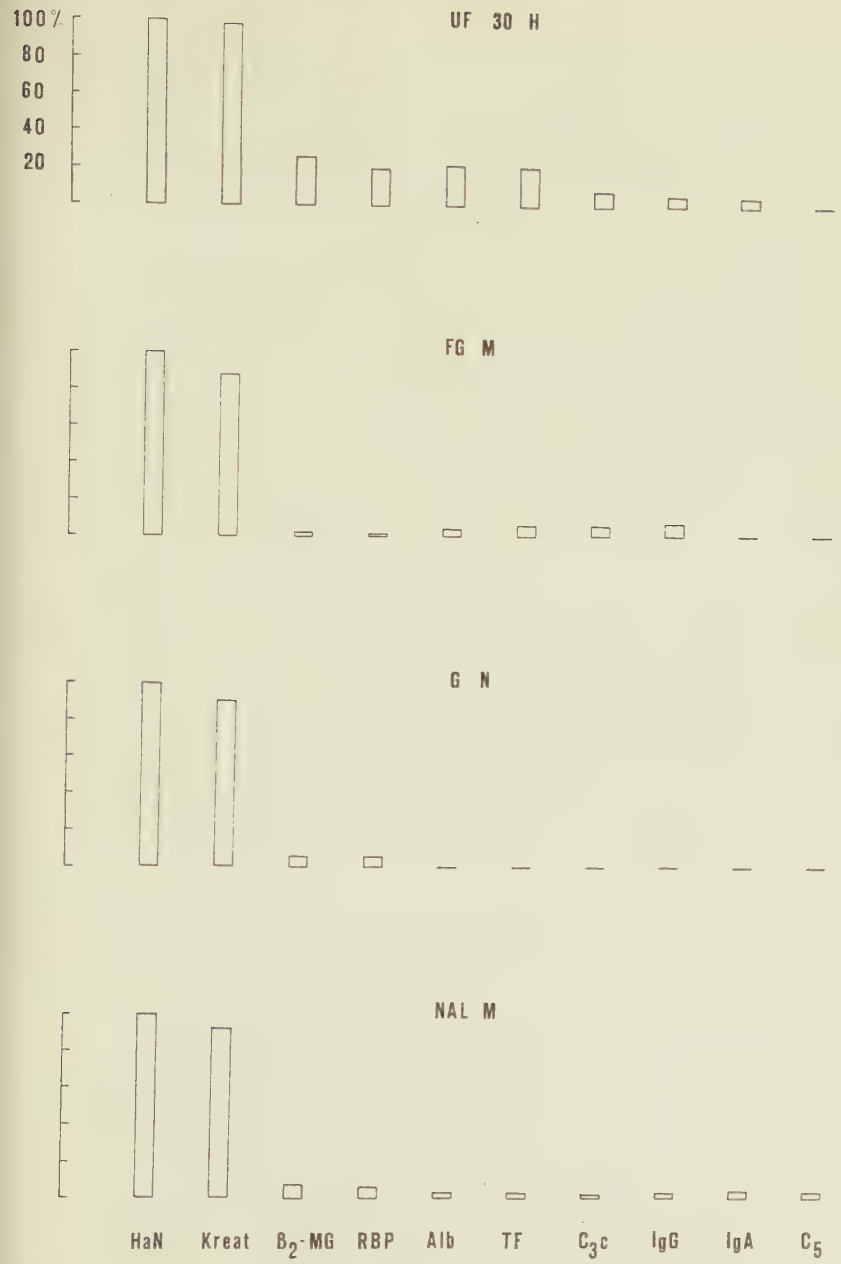

Abb. 3 b

Abb. 3 a, b: Darstellung der einzelnen Clearancewerte von Kreatinin und acht verschiedenen Plasmaproteinen im Verhältnis zur Harnstoff-Clearance (= 100 %).

Diskussion

Nach statistischen Angaben der European Dialysis and Transplant Association (EDTA) lebten im Jahre 1976 in Europa 43 887 Menschen mit Hilfe der künstlichen Niere (zum Vergleich: USA 1976: 18 434) (59).
Projektierte Studien für 1977 bis 1981 ergaben, daß wir mit einem gewaltigen Zuwachs an behandlungsbedürftigen niereninsuffizienten Patienten zu rechnen haben (59).
Die Technik der Hämodialyse-Behandlung ist heute technisch so weit ausgereift, daß nahezu jeder chronisch niereninsuffiziente Patient hämodialysiert werden kann.
Dies gilt auch für Risikopatienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen wie Zustand nach Herzinfarkt, Patienten mit Malignomen ect., bei denen noch vor wenigen Jahren in der Regel eine Hämodialyse-Behandlung abgelehnt wurde (9, 59).
Eine beträchtliche Lebensverlängerung - nicht selten über 10 Jahre - ist damit erreichbar geworden. Leider muß die medizinische Rehabilitation der meisten Dialysepatienten als noch unzureichend bezeichnet werden. Bei fast allen bestehen mehr oder weniger deutliche Anämie, metabolische Osteopathie, periphere Neuropathie, Sympatikopathie und Störungen des Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsels (11, 18, 23, 27, 44, 49, 50).

Nach unserem heutigen Wissensstand müssen wir eine ganze Anzahl von Ursachen für die Persistenz der "Resturämie" diskutieren.
Eine Ursache könnte die ungenügende oder fehlende Elimination niedermolekularer Plasmaproteine durch die verwendete Dialysemembran sein. Denn im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz findet sich - entsprechend dem verminderten renalen Abbau - ein extrem hoher Konzentrationsanstieg von $ß_2$-Mikroglobulin, Ribonuklease, Lysozym, RBP und auch eine geringe Zunahme von Präalbumin. Ähnliche Konzentrationssteigerungen finden sich auch für verschiedene Proteohormone wie Parathormon (8 500 MG), Melanozyten-stimulierendes

Hormon (2 700 MG), Insulin (6 000 MG), Glukagon (3 485 MG) u.a. (3, 8, 22, 30, 34, 35, 40, 45, 58, 60).
Welche Folgen sich aus einem dauernd erhöhten Plasmaspiegel der oben aufgeführten Proteine und Proteohormone ergeben, kann bis zum Augenblick nur vermutet werden.
Die Erhöhung des Plasma-Glukagons (3 485 MG), beispielsweise, führt zu vermehrter Glukogenese aus glukoplastischen Aminosäuren, möglicherweise mit erheblicher Störung des Ernährungszustandes.
Das typische, schmutzig-gelbe Hautkolorit der Urämiker, das sich sogar noch deutlicher ausprägt, je länger die Patienten mit der Dialyse behandelt werden, könnte mit dem ständig erhöhten MSH-Spiegel (2 700 MG) erklärt werden.

Die verlängerte Halbwertszeit von Parathormon (8 500 MG) könnte für den erhöhten PTH-Spiegel mitverantwortlich sein (1, 47). Diese Störung zieht eine metabolische Osteopathie nach sich. Außerdem denkt man an eine Mitbeteiligung des PTH bei der Anämie, Katabolie, Impotenz und Neuropathie der Urämikerpatienten (13, 21, 22, 23, 27).

Die Akkumulation von Retinol-bindendem Protein (21 000 MG) im Plasma und der gleichzeitig um das Dreifache erhöhte Vitamin-A-Plasmaspiegel legen den Gedanken an eine permanente, subklinische Vitamin-A-Intoxikation nahe. Dieser Verdacht drängt sich umso mehr auf, wenn man die klinischen Symptome der Vitamin-A-Vergiftung mit den Beschwerden dialysebehandelter Urämiker vergleicht und überraschende Übereinstimmungen feststellt: Hautveränderungen, allgemeine Schlaffheit, Knochen- und Gelenkschmerzen, Anorexie, Kopfschmerzen - nur um die wichtigsten zu nennen (30, 39).

Die heute gebräuchlichste Dialysemembran, Cuprophan 150 PT, eliminiert die erwähnten Plasmaproteine und Proteohormone sicherlich nicht in ausreichendem Maße. Der Einsatz von Membranen mit größeren Porendurchmessern zur Dialysebehandlung in den letzten Jahren (35, 44), wie zum Beispiel der RP 6-Membran mit einem cut-off bei ca. 21 000 Dalton

Molekulargewicht (43), zeigte nachweislich, daß sich unter dieser Behandlung - selbst mit verkürzten Dialysezeiten - die periphere Polyneuropathie besserte.

In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere Folientypen untersucht mit dem Ziel, eine Membran herauszufinden, deren obere Ausschlußgrenze bei ca. 60 000 Dalton Molekulargewicht liegt.
Anhand der Ergebnisse der durchgeführten Versuche kann diese Fähigkeit insbesondere den Membrantypen UF 30 N und UF 30 H zugesprochen werden. Beide Membranen zeigen sich gut durchlässig für β_2-Mikroglobulin und RBP. Für Albumin und die untersuchten höhermolekularen Proteine erweist sich die UF 30 N im Vergleich mit der UF 30 H als deutlich durchlässiger.
Beide Membranen würden die Elimination jener niedermolekularen Substanzen ($<$ 60 000 Dalton) gestatten, die infolge der ungenügenden oder fehlenden Nierenleistung akkumulieren, und deren erhöhte Plasmaspiegel durch die bisher praktizierte Dialysebehandlung mit Sicherheit nicht korrigiert werden.
Jedoch sollen Plasmaproteine von der Größe des Albumins, die ja auch von der gesunden Niere nicht eliminiert werden, die Dialysiermembran nicht passieren.
Unter diesem Aspekt erscheint die UF 30 N-Membran wegen der zu erwartenden höhermolekularen Proteinverluste für Dialysezwecke nicht geeignet, da sie sogar noch für Proteine bis zu 150 000 Dalton durchlässig ist.
Die UF 30 H-Membran dagegen könnte unseren Forderungen zum einen nach Durchlässigkeit im Bereich unter 60 000 Dalton, zum anderen nach Undurchlässigkeit für höhermolekulare Plasmaproteine unter Umständen genügen.

Ob mit dieser oder ähnlichen großporigen Membranen die Symptome der "Resturämie" bei chronisch dialysierten Patienten gebessert oder zum Verschwinden gebracht werden können, obliegt jedoch weiteren Untersuchungen.

Zusammenfassung

Im Stadium der Niereninsuffizienz akkumulieren im Körper einige niedermolekulare Plasmaproteine (< 60 000 Dalton), die von der gesunden Niere zum Teil abgebaut werden. Es besteht der Verdacht, daß gewisse resturämische Symptome wie Myopathie, Osteopathie, Polyneuropathie, Sympathikopathie, Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechselstörungen durch die mangelhafte bzw. fehlende Elimination dieser Proteine mittels der bisher praktizierten Dialysebehandlung mitverursacht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden sieben neue Membranen auf ihre Durchlässigkeit für verschiedene niedermolekulare Plasmaproteine getestet. Dazu wurden für jede einzelne Membran die Clearances von $ß_2$-Mikroglobulin, Retinol-bindendem Protein, Albumin, Transferrin, C_3c, IgG, IgA und C_5 im in-vitro-Versuch bestimmt.
Als Vergleich lag die heute viel verwendete Cuprophan 150 PT-Membran zugrunde (regenerierte Cellulose, Dicke der feuchten Membran: 23 µm). Wie sich herausstellte, ist dieser Folientyp für höhermolekulare Substanzen undurchlässig.

Die RP 6 (Copolymer aus Acrylonitril und Natriumsulfonat, Dicke der feuchten Membran: 30 µm) zeigte sich durchlässig für Stoffe bis zu einem Bereich von ca. 21 000 Dalton Molekulargewicht. Höhermolekulare Proteine werden jedoch nicht in ausreichendem Maße eliminiert.

Die CA 20 000 (Cellulose - 2,5 Acetat, Dicke der feuchten Membran: 80 µm) erwies sich - ebenso wie die Cuprophan-Membran - für höhermolekulare Proteine als undurchlässig.

Für die UF 30 N (trägerfreies, asymmetrisches Celluloseacetat, Dicke der feuchten Membran: 100 µm) fand sich eine gute Durchlässigkeit für Proteine bis in den Molekulargewichtsbereich von ca. 135 000 - 150 000 Dalton.
Ihrem Einsatz in der Hämodialyse-Behandlung stehen aller-

dings die zu erwartenden hohen Proteinverluste auch aus dem Molekulargewichtsbereich über 60 000 Dalton entgegen.

Die UF 30 H (weitgehend hydrolysiertes, trägerfreies, asymmetrisches Celluloseacetat, Dicke der feuchten Membran: 100 µm) zeigte sich gut durchlässig für Proteine bis zu einem Molekulargewicht von ca. 90 000 Dalton. Damit könnte sie unserer Forderung nach ausreichender Eliminierung niedermolekularer Proteine aus dem Bereich unter 60 000 Dalton am ehesten genügen.

Eine Durchlässigkeit der FG M mit 100%-igem Glyzerin (modifiziertes, homogenes Cellophan, Dicke der feuchten Membran: 100 µm) für höhermolekulare Proteine war nicht nachzuweisen. Die Membran erscheint deshalb ungeeignet.

Die GN mit 20%-igem Glyzerin (modifiziertes, homogenes Cellophan, Dicke der feuchten Membran: 100 µm) ließ $ß_2$-Mikroglobulin nur in geringem Maße passieren. Ihre obere Ausschlußgrenze darf daher noch unter 11 800 Dalton angesetzt werden. Sie genügt den gestellten Forderungen nicht.

In den Versuchen mit der NALM mit 100%-igem Glyzerin (modifiziertes, homogenes Cellophan, Dicke der feuchten Membran: 100 µm) erhielten wir geringe Clearances für $ß_2$-Mikroglobulin und RBP. Im höheren Molekulargewichtsbereich fanden sich zu geringe Clearancewerte, als daß diese Membran Beachtung verdiente.

Es muß nun Aufgabe klinischer Untersuchungen sein, zu prüfen, inwieweit die Clearance niedermolekularer Plasmaproteine den gestörten Stoffwechsel bei Niereninsuffizienz zu bessern vermag, und ob hierdurch unter Umständen die klinische Symptomatologie der Urämiepatienten positiv beeinflußt wird.

Herrn Professor Dr. med. A. Heidland danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die ständige Bereitschaft, mich bei der praktischen und theoretischen Bearbeitung des Themas zu unterstützen.

Herrn Professor Dr. med. H. A. Kühn, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die Übernahme des Korreferates.

Zu besonders herzlichem Dank bin ich Herrn Dr. med. A. Röckel verpflichtet für seine unermüdliche Bereitschaft, mich bei der praktischen und theoretischen Bearbeitung zu unterstützen.

Mein herzlicher Dank gilt Frau A. Brand, Frau G. Stöcker, Frau Ch. Stöhr, Frau I. Henneberger und Frau E. Scheuermann für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der experimentellen Arbeiten.

Literatur

1. Arnaud, C. D.,
Hyperthyreoidism and renal failure,
Kidney int. 4 (1973), 89

2. Babb, A. L., Popovich, R. P., Christopher, T. G.,
Scribner, B. H.,
The genesis of the square meter-hour hypothesis,
Trans. americ. soc. for artif. int. organs 17
(1971), 81 - 90

3. Bernier, G. M., Conrad, M. E.,
Catabolism of human β_2-microglobulin by the rat
kidney,
Americ. j. of physiology 217 (1969), 1359 - 1362

4. Bienenstock, J., Poortmans, J.,
Renal clearance of 15 plasma proteins in renal
disease,
J. lab. clin. med. 75 Nr. 2 (1970), 297 - 306

5. Bourdeau, J. E., Carone, F. A.,
Protein handling by the renal tubule,
Nephron 13 (1974), 22 - 34

6. Bourdeau, J. E., Chen, E. R. Y., Carone, F. A.,
Insulin uptake in the renal proximal tubule,
Americ. j. of physiology 225 (1973), 1399 - 1404

7. Brunner, H.,
Hochmolekulare Substanzen im Urin als Urämie-
toxine?,
Vortrag beim Nephrolog. Symposion: "Urämie als
Intoxikationszustand", Aachen Okt. 1977

8. Chamberlain, M. J., Stimmler, L.,
The renal handling of insulin,
J. clin. invest. 46 Nr. 6 (1967), 911 - 919

9. Deppermann, D., Tschöpe, W., Ritz, E.,
Dialyse und Transplantation bei Systemerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus,
Klinikarzt 7 (1978), 1004 - 1013

10. Edson, H., Keen, M., Gotch, F.,
Comparative solute transport and therapeutic effectiveness of multiple point support and standard kiil hemodialyzers,
Trans. americ. soc. for artif. int. organs 18 (1972), 113 - 121

11. Eigler, J., Buchborn, E., Deetjen, P.,
Niere und ableitende Harnwege,
in: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von Walter Siegenthaler, 2. Auflage Thieme Verlag Stuttgart (1973), 784 - 856

12. Fateh-Moghadam, A., Edel, H. H., Lamerz, R., Schneemilch, K.,
Serumproteinveränderungen bei chronischer Azotämie und nach Nierentransplantation,
Klin. Wschr. 51. Jg. Heft 10 (1973), 414 - 505

13. Feldmann, H. A., Singer, I.,
Endocrinology and metabolism in uremia and dialysis: A clinical review,
Medicine 54 (1975), 345

14. Fisher, B., Higley, W. S., Cantor, P. A., Stone, jr. W.,
Modified polycarbonate membranes for hemodialysis,
Trans. americ. soc. for artif. int. organs 19 (1973), 429 - 434

15. Galletti, P. M.,
Technical aspects of dialysis. Theoretical considerations about artificial kidneys,
Proc. 3rd int. congr. nephr. 3 (1966), 237 - 253

16. Gotch, F. A.,
Solute transport and ultrafiltration in hemodialysis,
Proc. of the clin. dialysis and transplant forum 217 Nr. 3 (1973), 639 - 655

17. Grimsrud, L., Fry, L. de Loss, Babb, A. L.,
Permeability measurements of membranes,
Proc. europ. dialysis and transplantation association 4 (1967), 101 - 106

18. Heidland, A., Hennemann, H., Hevendehl, G., Röckel, A.,
Autonome Insuffizienz bei Niereninsuffizienz,
in: Probleme der Hämodialyse heute, Wiss. Information Fresenius, Stiftung Beiheft 66 (1977)

19. Hennemann, H., Hevendehl, G., Arnold, H., Kissling, G.,
Uremic cardiomyopathy,
in: Renal insufficiency "74"
Georg Thieme Publishers Stuttgart (1976)

20. Hennemann, H., Hevendehl, G., Reble, B., Heidland, A.,
Untersuchungen zur urämischen Sympathikopathie in vitro und in vivo,
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1630 - 1632

21. Hennemann, H., Horler, E.,
Sympathicopathy in uremia,
in: Renal insufficiency "74",
Georg Thieme Publishers Stuttgart (1976)

22. Hevendehl, G., Röckel, A.,
Kinetics, organ distributions and neurotoxicity of low molecular metabolites in uremia,
in: Renal insufficiency "74", ed. by Heidland, A., Hennemann, H., Kult, J.,
Georg Thieme Publishers Stuttgart (1976)

23. Jebsen, R. H., Tenckhoff, H., Honet, J. C.,
Natural history of uremic polyneuropathy and effects of dialysis,
New Engl. j. med. 277 Nr. 7 (1967), 327 - 333

24. Kenny, A. J.,
Metabolism of peptide hormones,
Brit. med. bull. 16 (1960), 202 - 208

25. Kjellstrand, C. M., Petersen, R. J., Evans, R. L., Shideman, J. R., Santiago, E. A., Buselmeier, T. J., Rozelle, L. T.,
In vivo studies of a new ultrathin membrane for hemodialysis,
Trans. americ. soc. for artif. int. organs 18 (1972), 106 - 112

26. Klein, E.,
Membranes and materials evaluation,
8th annual contractor's conference, artif. kidney - chronic uremia program (1974), 83 - 88

27. Kluthe, R.,
Die Betreuung des chronisch Nierenkranken.
München-Deisenhofen 1975 (= Nephrologie in Klinik und Praxis, Band 2)

28. Kohnle, W., Franz, H. E.,
Konservative Therapie der chronischen Nieren-insuffizienz,
Klinikarzt 7 (1978), 992 - 997

29. Kult, J.,
Bedeutung quantitativer Plasmaproteinbestimmung in Diagnose und Therapie nephrologischer Erkrankungen,
Med. Habil.schr., Würzburg 1975

30. Kult, J., Dragoun, G. P.,
Low molecular weight serum proteins in uremic patients,
in: Renal insufficiency "74",
Georg Thieme Publishers Stuttgart (1976)

31. Kult, J., Richter, U., Röckel, A., Heidland, A.,
Die Bedeutung der Aminosäuresubstitution bei chronisch intermittierender Hämodialysebehandlung,
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2 (1974), 8

32. Leber, H. W.,
Nachweis mittelmolekularer Retentionsprodukte als Urämietoxine,
Vortrag beim Nephrolog. Symposion: "Urämie als Intoxikationszustand", Aachen Okt. 1977

33. Leonard, E. F., Bluemle, L. W.,
Division of engineering. Engineering in medicine: Design of an artificial kidney,
Trans. N. Y. acad. sci. 21 ser. 2 (1959),
585 - 598

34. Maack, T.,
Renal handling of low molecular weight proteins,
Americ. j. of med. 58 (1975), 57 - 64

35. Man, N.-K.,
Kurzzeitdialyse mit Membranen von hoher Permeabilität,
Med. Klinik 71 Nr. 32/33 (1976), 1279 - 1287

36. Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. F.,
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion,
Immunochemistry 2 (1965), 235

37. Marsh, W. H., Fingerhut, B., Miller, H.,
Automated and manual direct methods for the determination of blood urea,
Clin. chemistry 11 (1965), 624

38. Millora, A. B., Woodruff, M. W., Kiley, J. E.,
Comparison of higher blood flow hemodialysis with lower blood flow in light of the square meter-hour hypothesis,
Trans. americ. soc. for artif. int. organs 18 (1972), 85 - 88

39. Muenter, M. D., Perry, H. O., Ludwig, J.,
Chronic vitamin A intoxication in adults. Hepatic, neurologic, and dermatologic complications,
Americ. j. of med. 50 (1971), 129 - 136

40. Peterson, P. A., Evrin, P.-E., Berggård, I.,
Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: Determinations of urinary excretion of $ß_2$-microglobulin, albumin, and total protein,
J. clin. invest. 48 (1969), 1189 - 1198

41. Poortmans, J., Jeanloz, R. W.,
Quantitative immunological determination of 12 plasma proteins excreted in human urine collected before and after exercise,
J. clin. invest. 47 (1968), 386 - 393

42. Popovich, R. P., Christopher, T. G., Babb, A. L.,
The effects of membrane diffusion and ultrafiltration properties on hemodialyzer design and performance,
Chemical engineering progress symposium series nr. 114 67 (1971), 105 - 115

43. Prösl, F.,
Der Einfluß verschiedener Dialysemembranen auf die Clearance niedermolekularer Proteine,
Med. Diss., Würzburg 1979

44. Quellhorst, E.,
Nervensystem und Urämie,
(Vortrag beim) Nephrolog. Symposion: "Urämie als Intoxikationszustand", Aachen Okt. 1977

45. Ravnskov, U., Johansson, B. G., Göthlin, J.,
Renal extraction of $ß_2$-microglobulin,
Scand. j. clin. lab. invest. 30 (1972), 71 - 75

46. Renkin, E. M.,
The relation between dialysance, membrane area, permeability, and blood flow in the artificial kidney,
Trans. americ. soc. for artif. int. organs 2 (1956), 102 - 106

47. Ritz, E., Malluche, H., Bommer, J., Mehls, O., Krempien, B.,
Metabolic bone disease in patients on maintenance hemodialysis,
Nephron 12 (1974), 393

48. Röckel, A., Brand, A., Stanjek, A., Hevendehl, G., Heidland, A.,
Hemodialysis in rats,
J. exp. med. 172 (1978), 187 - 191

49. Röckel, A., Hennemann, H., Richwien, D., Heidland, A.,
Tyraminstimulierbares Pupillenerweiterungsvermögen - ein Parameter der autonomen Insuffizienz bei Urämie,
Klin. Wschr. 54 (1976), 479 - 483

50. Röckel, A., Hennemann, H., Sternagel-Haase, A., Heidland, A.,
Uremic sympathetic neuropathy after hemodialysis and transplantation,
Europ. j. clin. invest. 9 (1979), 23 - 27

51. Röckel, A., Schmid, G., Rupp, P., Kult, J., Hennemann, H., Heidland, A.,
Hämoperfusion mit Aktivkohle und Ionenaustauscher bei phalloidin-vergifteten Ratten,
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 418 - 420

52. Rozelle, L. T., Petersen, R. J., Corneliussen, R. D.,
Ultrathin membranes for hemodialysis applications,
Applied polymer symposia 13 (1970), 181 - 196

53. Sachs, Ch., Lafuna, J., Funck-Brentano, J.-L.,
Rein artificiel pour rats,
Rev. franç. études cliniques et biologiques 9 (1964), 967 - 970

54. Seward, J.-M., Morgan, E. H.,
The role of the kidney in albumin, transferrin, and IgG catabolism in the rat,
Australian j. exp. biol. med. sci. 48 (1970), 389 - 395

55. Shinaberger, J. H., Miller, J. H., Rosenblatt, M. G., Gardner, P. W., Carpenter, G. W., Martin, F. E.,
Clinical studies of "low flow" dialysis with membranes highly permeable to middle weight

molecules,
Trans. americ. soc. for artif. int. organs 18 (1972), 82 - 84

56. Spath, P., Gabl, F., Huber, H.,
Das quantitative Verhalten einzelner Serumeiweißfraktionen bei chronischer Urämie,
Wiener klin. Wschr. 84. Jg. Heft 38 (1972), 590

57. Störiko, K.,
Normal values for 23 different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion,
in: Blut 16 (1968), 200 - 208

58. Strober, W., Waldmann, T. A.,
The role of the kidney in the metabolism of plasma proteins,
Nephron 13 (1974), 35 - 66

59. Tschöpe, W., Ritz, E., Deppermann, D., Dreikorn, K.,
Wann soll ein chronisch niereninsuffizienter Patient hämodialysiert und wann transplantiert werden?,
Klinikarzt 7 (1978), 998 - 1003

60. Waldmann, T. A., Strober, W., Mogielnicki, R. P.,
The renal handling of low molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia,
J. clin. invest. 51 (1972), 2162 - 2174

61. Wilcox, C., Freeman, R. B., Maker, J. F., Schreiner, G. E.,
Comparison of physical properties and permeability of six cellulose membranes,

Trans. americ. soc. for artif. int. organs 12 (1966), 44 - 50

62. Wochner, R. D., Strober, W., Waldmann, T. A., The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunglobulin fragments, J. exp. med. 126 (1967), 207 - 221

63. Wolf, A. V., Remp, D. G., Kiley, J. E., Currie, G. D., Artificial kidney function: Kinetics of hemodialysis, J. clin. invest. 30 (1951), 1062 - 1070

Lebenslauf

Am 06. Juni 1952 wurde ich in Bad Neustadt als Sohn des Ehepaares Georg Gross und Frau Cäcilie, geb. Wehner, geboren.
Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Bad Neustadt und im Anschluß daran das Neusprachliche Gymnasium, ebenfalls in Bad Neustadt. Dort legte ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ab.
Nach Ableistung des Wehrdienstes in Hammelburg begann ich im Sommersemester 1973 mein Studium der Medizin an der Universität Würzburg. Dort legte ich im März 1975 die Ärztliche Vorprüfung ab.
Mein medizinisches Staatsexamen beendete ich am 10. Mai 1979. Am 28. Mai 1979 erhielt ich die Approbation als Arzt.
Seit dem 01. Oktober 1979 arbeite ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kitzingen.

Norbert Gross